



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**Σχολή Επιστημών Υγείας**  
**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)**  
**«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική**  
**και Κλινική Βιοπληροφορική»**

**2019-2020**

**Διπλωματική εργασία**

**Τίτλος εργασίας:**

**3D echocardiography improves the agreement between left ventricular (LV) and right ventricular (RV) stroke volumes in healthy individuals.**

**Η χρήση του τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος βελτιώνει την συμφωνία μεταξύ των όγκων παλμού της αριστερής με την δεξιά κοιλία σε υγιή άτομα.**

**Πιλαλίδου Άννα**  
**AM:00238**

**Τριμελής Συμβουλευτική επιτροπή: Χρυσούλα Δοξάνη, Γεώργιος**  
**Χατζηγεωργίου, Ηλίας Ζιντζαράς.**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	4
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	6
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	8
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	9

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Calculation of the Left ventricle (LV) and right ventricle (RV) stroke volumes (SV) with the volumetric method can be useful for assessment of valvular regurgitant volumes and intracardiac shunt ratios. However, this method often yields significant differences between the estimated LV and RV SV even in healthy subjects (in whom this difference should approach zero). We hypothesized that this discrepancy can be largely due to the – often erroneous – assumption of LV and RV outflow tract circularity which forms the basis of 2D derived areas. Thus, we calculate the LVOT and RVOT areas with three different methods and by using the continuity equation, we measured the stroke volumes of RV and LV. Finally, we compare with which method the difference of two volumes approaches zero.

**Key words:** 3D echocardiography, Left ventricular outflow tract, Right ventricular outflow tract, Stroke volume, Continuity equation.

Ο υπολογισμός των όγκων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας με ογκομετρικές μεθόδους είναι χρήσιμος στην αξιολόγηση των βαλβιδικών ανεπαρκειών και ενδοκαρδιακών διαφυγών. Ωστόσο με την ογκομετρική μέθοδο, στην οποία χρησιμοποιούμε την εξίσωση συνεχείας έχουν παρατηρηθεί διαφορές μεταξύ των όγκων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, ακόμη και στους υγιείς. Έτσι υποθέσαμε ότι η διαφορά αυτή στους όγκους που μετρήσαμε οφείλεται στην γεωμετρική παραδοχή της κυκλικότητας του χώρου εξόδου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας. Έτσι λοιπόν υπολογίσαμε την επιφάνεια του LVOT και RVOT με τρεις διαφορετικές μεθόδους, χρησιμοποιώντας 2D και 3D υπέρηχο. Εν συνεχεία χρησιμοποιώντας την εξίσωση συνεχείας υπολογίσαμε τους όγκους της αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Στο τέλος συγκρίναμε με ποια μέθοδο η διαφορά μεταξύ των όγκων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας προσεγγίζει το μηδέν.

**Key words:** Τρισδιάστατη (3D) υπερηχογραφία, Εξίσωση συνεχείας, όγκοι της αριστερής κοιλίας, Όγκοι της δεξιάς κοιλίας, Επιφάνεια του χώρου εξόδου της αριστερής και δεξιάς κοιλίας.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αριστερή και η δεξιά κοιλία διαφέρουν πολύ στο μέγεθος, σχήμα και στην λειτουργία και παρ' όλο που χορηγούν αίμα σε διαφορετικές κυκλοφορίες με διαφορετικές πιέσεις και ακόμη και ο χρόνος της συστολής είναι διαφορετικός, ο όγκος παλμού που χορηγούν οι δύο κοιλίες είναι ίδιος.<sup>2,3</sup> Μάλιστα ο όγκος αυτός τείνει να προσαρμόζεται εξίσου το ίδιο και ταυτόχρονα μεταξύ των δύο κοιλιών ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες του ασθενή.<sup>1</sup>

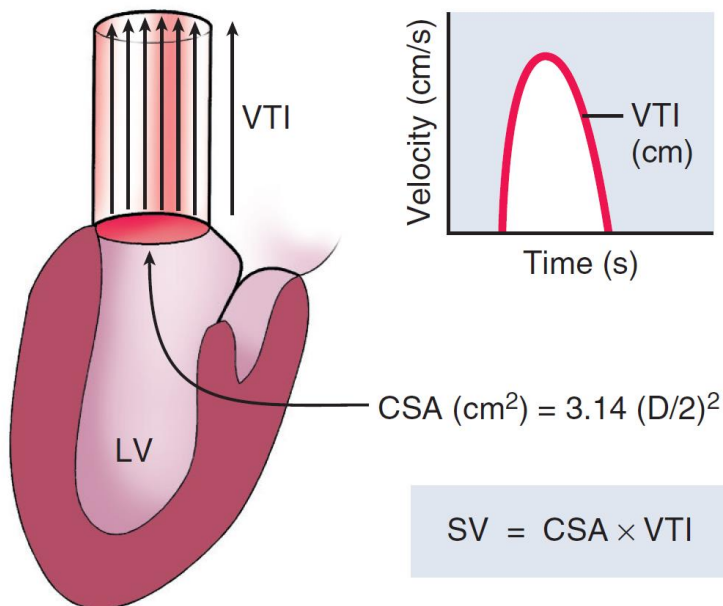
Υπάρχουν διάφοροι τρόποι υπολογισμού του όγκου παλμού, επεμβατικοί και μη. Μη επεμβατικός τρόπος μέτρησης όγκου παλμού γίνεται με τον υπέρηχο καρδιάς. Η λειτουργία του υπερήχου βασίζεται σε νόμους της φυσικής. Ο βασικός νόμος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του όγκου παλμού, είναι ο νόμος της συνέχειας της ροής και είναι από τους σημαντικότερους νόμους της υδροστατικής. Η σχέση που περιγράφει αυτόν τον νόμο ονομάζεται εξίσωση συνέχειας και έχει άμεση σχέση με την αρχή διατήρησης της ύλης. Συγκεκριμένα η αρχή αυτή προέρχεται από το γεγονός ότι η μάζα διατηρείται στα υγρά συστήματα ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητα του αγωγού ή την κατεύθυνση της ροής. Οπότε η εξίσωση συνέχειας διατυπώνεται ως εξής, ότι για όλα τα σημεία ενός σωλήνα ή μίας φλέβας το γινόμενο της επιφάνειας διατομής επί την ταχύτητα του ρευστού είναι σταθερό. Έτσι χρησιμοποιώντας στον υπέρηχο το Doppler και δεδομένα 2D από τον υπέρηχο χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο μπορούμε να υπολογίσουμε τον όγκο παλμού με μη επεμβατική μέθοδο.

$$SV = CSA \times VTI$$

Όπου: SV: Stroke volume σε cm<sup>3</sup> ή σε ml

CSA: cross-sectional area σε cm<sup>2</sup>

VTI: velocity-time integral σε cm



Έτσι όπως προκύπτει από τον παραπάνω τύπο για τον υπολογισμό του όγκου παλμού, χρειάζεται η επιφάνεια διατομής(CSA) από την οποία περνάει το αίμα. Οπότε και επειδή θέλουμε να υπολογίσουμε τον όγκο παλμού της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, χρειαζόμαστε την επιφάνεια του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT area) και δεξιάς κοιλίας (RVOT area) αντίστοιχα. Για να υπολογίσουμε την CSA μας είναι απαραίτητη η διάμετρος του χώρου εξόδου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, όπως φαίνεται και από τον τύπο της παραπάνω εικόνας.

Έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες ότι η μέτρηση του όγκου παλμού με τον υπέρηχο είναι εξίσου αξιόπιστη όσον αφορά τις μη επεμβατικές μεθόδους σε σύγκριση με τις μη επεμβατικές μεθόδους, παρ' όλα αυτά παρατηρήσαμε ότι η μέτρηση μεταξύ των όγκων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας παρουσιάζει σημαντικές αποκλίσεις.

Στον δισδιάστατο όμως υπέρηχο για να εφαρμοστεί η εξίσωση συνεχείας υπάρχει μία γεωμετρική παραδοχή της κυκλικότητας του χώρου εξόδου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, διότι έχουμε δυνατότητα λήψης μιας διαμέτρου. Χρησιμοποιώντας όμως αυτήν την μέθοδο παρατηρήσαμε ότι υπάρχουν πολύ μεγάλες διαφορές στους μετρούμενους όγκους μεταξύ της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Ενώ παράλληλα υπάρχουν πολλές μελέτες που υποστηρίζουν ότι η επιφάνεια του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και της δεξιάς κοιλίας δεν είναι κυκλική.

Είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι ο χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας δεν έχει κυκλικό σχήμα<sup>7</sup>, εύρημα το οποίο επηρεάζει πολλές μετρήσεις όπως και την εκτίμηση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας.<sup>8</sup> Συγκεκριμένα ο χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας τις περισσότερες φορές έχει ελλειπτικό σχήμα, ενώ επίσης παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές στο σχήμα του ακόμη και κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου.<sup>7,9</sup>

Το ίδιο ισχύει και για τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, το σχήμα του οποίου δεν είναι κυκλικό.<sup>10</sup> Οπότε με τον 2D υπέρηχο υπάρχει μεγάλη απόκλιση στις μετρήσεις, ενώ ο 3D υπέρηχος φαίνεται να είναι αξιόπιστος και οι μετρήσεις του είναι συγκρίσιμες με αυτές της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας.<sup>12</sup>

Έτσι λοιπόν και θέλοντας να παρακάμψουμε κάθε γεωμετρική παραδοχή, χρησιμοποιήσαμε τον διαθωρακικό υπέρηχο και το διοισοφάγειο και μετρήσαμε με τρεις διαφορετικού τρόπους την επιφάνεια των χώρων εξόδου της αριστερής και δεξιάς κοιλίας θέλοντας να ελέγξουμε εάν όντως αυτή η γεωμετρική παραδοχή στις μετρήσεις μας ευθύνεται για την μεγάλη απόκλιση που παρατηρείται στους όγκους.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Μελετήσαμε 20 ασθενείς (9 άντρες και 11 γυναίκες) μέσης ηλικίας  $51 \pm 18$ , οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διοισοφάγειο υπερηχογράφημα καρδιάς για διάφορους λόγους. Ο οποίος είχαν φυσιολογική ανατομία της καρδιάς και καλή ποιότητα στις 3D εικόνες στον χώρο εξόδου της αριστερής (LVOT) και της δεξιάς κοιλίας (RVOT). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία κάτω από 18 ετών, η κολπική μαρμαρυγή, παρουσία βαλβιδοπάθειας ή συγγενούς καρδιοπάθειας. Έτσι αρχικά πήραμε δισδιάστατες μετρήσεις στο διοισοφάγειο των διαμέτρων του LVOT και RVOT σε μεγέθυνση στην μέση οισοφαγική τομή στον επιμήκη και οριζόντιο άξονα αντίστοιχα. Εν συνεχεία χρησιμοποιήσαμε τα δεδομένα από τις μετρήσεις και έχοντας σαν παραδοχή την κυκλικότητα των χώρων εξόδου υπολογίσαμε την επιφάνεια τους σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο  $CSA = 3,14(D/2)^2$ .

Με τον ίδιο τρόπο, χρησιμοποιώντας διαθωρακικό υπέρηχο, πήραμε δισδιάστατες μετρήσεις των διαμέτρων στους χώρους εξόδου της αριστερής και δεξιάς κοιλίας για τον κάθε ασθενή, στον επιμήκη παραστερνικό και οριζόντιο άξονα αντίστοιχα. Εν συνεχεία με βάση τον παραπάνω τύπο και την εξίσωση συνεχείας υπολογίσαμε τις επιφάνειες των χώρων εξόδου. Τέλος στο διοισοφάγειο πήραμε τρισδιάστατες εικόνες από τον χώρο εξόδου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, τις οποίες τις αναλύσαμε εκτός σύνδεσης και με την τρισδιάστατη ανάλυση πετύχαμε την απευθείας μέτρηση της επιφάνειας των χώρων εξόδου με πλανημέτρηση, αποφεύγοντας κάθε γεωμετρική παραδοχή.

Όλες μας οι μετρήσεις έγιναν στην αρχή της μεσοσυστολής. Ενώ το παλμικό κύμα του χώρου εξόδου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας ελήφθη από τον διαθωρακικό υπέρηχο αφού είχαμε επιβεβαιώσει την ευθυγράμμιση της παλμικής ακτίνας με την ροή. Η διαθωρακική μελέτη γινόταν ακριβώς πριν το διοισοφάγειο για να αποφύγουμε οποιεσδήποτε αιμοδυναμικές αλλαγές, που μπορεί να συμβούν με την χορήγηση μιδαζολάμης κατά την διάρκεια του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος. Στο τέλος αφού έχουμε λάβει τα δεδομένα από δισδιάστατη μελέτη στον διαθωρακικό και διοισοφάγειο υπέρηχο και από την τρισδιάστατη μελέτη στο διοισοφάγειο, υπολογίσαμε του όγκους παλμού για την δεξιά και αριστερή κοιλία σύμφωνα με τα λαμβανόμενα δεδομένα. Επίσης υπολογίσαμε την διαφορά μεταξύ των όγκων της δεξιάς και αριστερής κοιλίας (η οποία θεωρητικά πρέπει να προσεγγίζει το μηδέν) για την κάθε τεχνική και συγκρίναμε τις τρεις διαφορετικές τεχνικές μεταξύ τους.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα που λάβαμε φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Ο στόχος μας ήταν να συγκρίνουμε τις διαφορές των όγκων μεταξύ της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, οι οποίες έχουν ληφθεί με τρεις διαφορετικές μεθόδους.

Οι τιμές των μεταβλητών παρουσιάστηκαν χρησιμοποιώντας την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Ο έλεγχος της κανονικής κατανομής των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το τεστ Kolmogorov—Smirnov.

Η σύγκριση της απόλυτης τιμής της διαφοράς του όγκου παλμού της αριστερής με την δεξιά κοιλία με την τιμή 0 για κάθε μέθοδο, δηλαδή αν ο όγκος αριστερής και δεξιάς κοιλίας είναι ίδιος για κάθε μέθοδο ξεχωριστά έγινε χρησιμοποιώντας το t-test για μία ομάδα ( one-sample t-test ).

Η σύγκριση της απόλυτης τιμής της διαφοράς του όγκου παλμού της αριστερής με την δεξιά κοιλία ανάμεσα στις μεθόδους έγινε χρησιμοποιώντας το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα με επαναληπτικές μετρήσεις ( one-way ANOVA repeated measures ). Η σύγκριση κατά ζεύγη έγινε χρησιμοποιώντας το Bonferroni τεστ.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS. Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης ( two-sided ). Η τιμή p-value <0.05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς .

TTE 2D LVOT SV	TTE 2D RVOT SV(PSAX)	TOE 2D LVOT SV	TOE 2D RVOT SV	TOE 3D LVOT SV	TOE 3D RVOT SV
61	52	61	52	52	60
84	79	99	73	78	70
49	54	62	68	62	69
83	58	46	79	64	61
108	84	100	90	110	103
65	31	59	43	55	51
66	59	72	86	73	87

125	95	125	76	110	108
67	51	65	63	77	83
34	57	46	49	50	53
60	72	65	66	70	60
69	77	75	66	81	78
72	99	78	69	72	69
57	88	68	76	66	78
62	107	74	46	68	54
39	58	43	64	42	37
68	96	81	81	82	88
64	70	71	58	66	62
61	57	67	58	59	64
63	78	69	66	66	61



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στον όγκο δεξιάς και αριστερής κοιλίας για όλες τις μεθόδους ΤΤΕ 2D (  $p=0,520$  ) , ΤΟΕ 2D (  $p=0,241$  ) και

ΤΟΕ 3D (  $p=0,838$  )

		Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση διαφορά	95%ΔΕ	p-value
ΤΤΕ 2D	Δεξιά	67,85	20,62	-3,25	( -13,6 / 7,1)	0,520
	Αριστερή	71,10	19,75			
ΤΟΕ 2D	Δεξιά	71,30	19,43	4,85	(-3,5 / 13,3)	0,241
	Αριστερή	66,45	12,94			
ΤΟΕ 3D	Δεξιά	70,15	17,16	0,350	(-3,2 / 3,9)	0,838
	Αριστερή	69,80	17,62			

Παρατηρούμε ωστόσο ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 μεθόδους της απόλυτης τιμής της διαφοράς του όγκου παλμού της αριστερής με την δεξιά κοιλία (  $p=0,001$  )

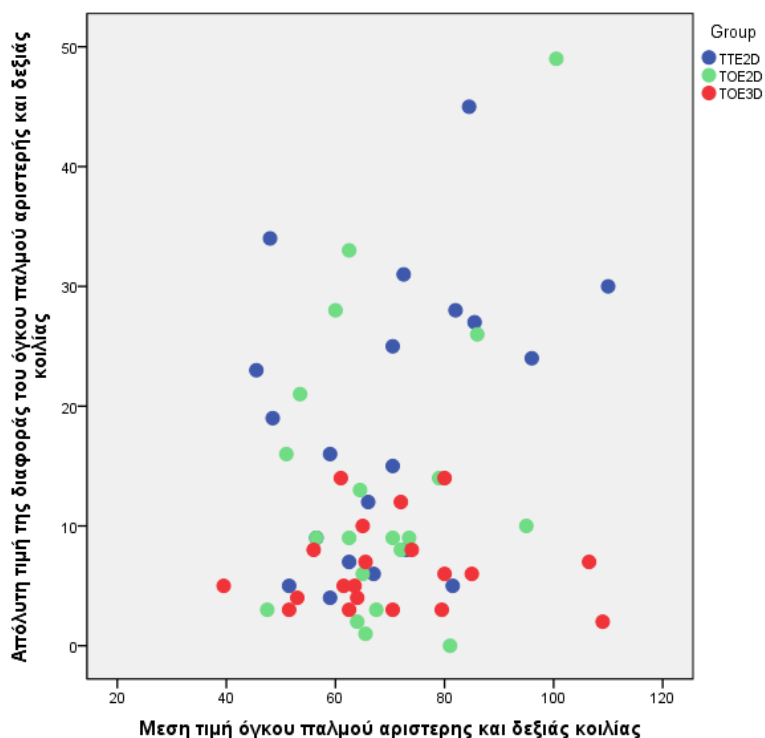
Οι κατά ζεύγη συγκρίσεις αναδεικνύουν διαφορά ανάμεσα στην μέθοδο ΤΟΕ 3D με τις μεθόδους

ΤΤΕ 2D (  $p=0,001$  ) και ΤΟΕ 2D (  $p=0,090$  τάση για διαφορά ) ενώ δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις μεθόδους ΤΤΕ 2D και ΤΟΕ 2D (  $p=0,344$  ).

	Μέση απόλυτη τιμή Διαφοράς αριστερής- δεξιάς κοιλίας	95%ΔΕ	F( 2.38)	p-value
TTE 2D	18,65±11,72**	( 13,2 –24,1)	8.63	0.001
TOE 2D	13,45±12,44*	(7,6-19,3)		
TOE 3D	6,45±3,62	(4,8-8,1)		

\*  $p < 0,05$  vs TOE 3D , \*\*  $p < 0,005$  vs TOE 3D

Η απόλυτη τιμή της διαφοράς μεταξύ των όγκων της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας και η διασπορά τους παρουσιάζονται επίσης και στον παρακάτω πίνακα.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συγκρίνοντας το 2D, με το 3D του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος καρδιάς και χρησιμοποιώντας την πλανημέτρηση, παρακάμπτοντας κάθε γεωμετρική παραδοχή, παρατηρούμε ότι η διαφορά μεταξύ των όγκων της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας είναι μικρότερη σε σύγκριση με τις άλλες δύο μεθόδους και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική σε υγιείς ανθρώπους. Αυτό το εύρημα μελλοντικά θα μπορούσε να έχει κλινική εφαρμογή και να μας βοηθάει στην ακριβή αξιολόγηση των βαλβιδικών ανεπαρειών και ενδοκαρδιακών διαφυγών.

Οι πιθανοί περιορισμοί της μελέτης μας είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών. Η ανάλυση της τρισδιάστατης εικόνας εκτός σύνδεσης απαιτεί χρόνο και εξειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό. Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας οι δομές (όπως πνευμονική βαλβίδα) είναι λεπτές και πολλές φορές δύσκολα αναγνωρίσιμες, οπότε η μελέτη εκεί απαιτεί και την απαραίτητα εμπειρία. Ο υπέρηχος είναι μία μέθοδος τα ευρήματα του οποίου μπορεί να αλλάζουν σημαντικά ανάλογα με τον εξεταστή, δεν έχει βέβαια επιβεβαιωθεί κάτι τέτοιο και στην τρισδιάστατη μελέτη, αλλά δεν είναι κάτι που έχει μελετηθεί.

Οπότε η τρισδιάστατη μελέτη των χώρων εξόδου της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας, μας δείχνει προοπτικές που με περισσότερα δεδομένα μελλοντικά θα μπορούσε να έχει κλινική εφαρμογή και θα μας βοηθούσε σημαντικά στον καθορισμό διαφορών παθολογικών καταστάσεων στην καρδιά.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franklin D, Van Citters, Rushmer R. Balance Between Right and Left Ventricular Output. *Circulation Research*. 1962 Jan; Volume X.
2. Maceira A, Prasad S, Khan M, Pennell D. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal* 2006;27: 2879–2888.
3. Prasad M, Khan M, Pennell D. Normalized Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Steady State Free Precession Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2006;3:417-426.
4. Catherine M. Otto. *Textbook of Clinical Echocardiography*, 6th Edition 158-168.
5. Leopoldo Pérez de Isla, José Zamorano, Rocío Pérez de la Yglesia et al. Quantification of Aortic Valve Area Using Three-Dimensional Echocardiography. *Rev Esp Cardiol*. 2008 May;61(5):494-500.
6. LEWIS J, LAWRENCE C, Kuo et al. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 70, No. 3, 425-431, 1984.
7. Falconi M, Funes D, Arias A, Lucas L et al. Dynamics of the Left Ventricular Outflow Tract during the Cardiac Cycle Assessed (with) Via Tridimensional Echocardiography. *J Cardiol Curr Res* 2015, 2(5): 00072
8. Maes F, Pierard S, Meester C et al. Impact of left ventricular outflow tract ellipticity on the grading of aortic stenosis in patients with normal ejection fraction. Maes et al. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2017) 19:37
9. Moderato L, Palumbo A, Coli S. Left Ventricle Outflow Area Measured by Computer Tomography Scan Planimetry Reclassifies Echocardiographic Grading of Aortic Stenosis *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2016; 17(2):193–201.
10. Izumo M, Shiota M, Saitoh T. Non-Circular Shape of Right Ventricular Outflow Tract A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 2012;5(5):621-627.
11. Doesch C, Michaely H, Haghi D et al. How to Measure the Right Ventricular Outflow Tract with Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A Head-to-Head Comparison of Methods. *Hellenic J Cardiol*. Mar-Apr 2014;55(2):107-18.
12. Sawada N, Yamada, Kusunose K. 3D Transthoracic Echocardiography Provides Accurate Cross-Sectional Area of the RV Outflow Tract. *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*, 2015;8(11):1340 – 6